

Спонтанный пневмоторакс и дисплазия соединительной ткани: молекулярно-генетические исследования

1 – ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия": 644043, Омск, ул. Ленина, 12;

2 – ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Минздрава России: 620219, Екатеринбург, ул. Репина, 3

M.V.Vershinina, G.I.Nechaeva, L.M.Grinberg, S.E.Govorova

Spontaneous pneumothorax and connective tissue dysplasia: molecular and genetic analysis

Summary

To evaluate a role of polymorphic variants of alpha1-antitrypsin (AAT) genes and matrix metalloproteinase (MMP) genes for heritable susceptibility to bullous emphysema and primary spontaneous pneumothorax (PSP) in patients with connective tissue dysplasia (CTD), we analyzed polymorphic loci of PIZ (Glu342Lys), PIS (Glu264Val), MMP1 (1607insG), MMP9 (C-1562T), MMP12 (A-82G), and TIMP1 (C536T) genes and studied serum AAT concentration. We did not find any significant difference between prevalence of the Z- and S-mutations of PI gene and serum AAT concentration between groups. MMP1 homozygous GG/GG genotype was associated with risk of PSP development (odds ratio (OR), 2.23; 95 % confidence interval (CI): 1.34–3.73), MMP1 GG allele (OR, 2.27; 95 % CI: 1.61–3.20), MMP9 heterozygous C/T genotype (OR, 2.43; 95 % CI: 1.37–4.31), MMP9 homozygous T/T genotype (OR, 4.38; 95 % CI: 1.12–20.00), MMP9 T allele (OR, 2.78; 95 % CI: 1.74–4.46). All alleles and genotypes were found significantly more often in patients with signs of CTD. No statistically significant difference for any polymorphic locus of the studied genes was seen between prevalence of allele variants in patients with PSP but not having CTD and in population sample.

Key words: primary spontaneous pneumothorax, alpha1-antitrypsin, matrix metalloproteinases, connective tissue dysplasia.

Резюме

С целью оценки роли полиморфных вариантов генов альфа1-антитрипсина (α_1 -АТ) и матриксных металлопротеиназ (ММР) в формировании буллезной эмфиземы и первичного спонтанного пневмоторакса (СП) у пациентов с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) проведен анализ полиморфных локусов PIZ (Glu342Lys), PIS (Glu264Val), MMP1 (1607insG), MMP9 (C-1562T), MMP12 (A-82G), TIMP1 (C536T) и количественное определение α_1 -АТ в сыворотке крови нефелометрическим методом. Значимых различий частоты Z- и S-мутаций гена PI и концентрации α_1 -АТ в сыворотке крови между группами не выявлено. Ассоциации с риском развития первичного СП выявлены для гомозиготного генотипа GG / GG гена MMP1 (отношение риска (ОР) – 2,23, 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,34–3,73), аллеля GG гена MMP1 (ОР – 2,27, 95%-ный ДИ – 1,61–3,20), гетерозиготного генотипа C / T гена MMP9 (ОР – 2,43, 95%-ный ДИ – 1,37–4,31), гомозиготного генотипа T / T гена MMP9 (ОР – 4,38, 95%-ный ДИ – 1,12–20,00), аллеля T гена MMP9 (ОР – 2,78, 95%-ный ДИ – 1,74–4,46). Все вышеперечисленные аллели и генотипы достоверно чаще встречались у пациентов с признаками ДСТ. Статистически значимых различий между частотой аллельных вариантов у пациентов с первичным СП, не имеющих признаков ДСТ, и популяционной выборкой не было получено ни для одного полиморфного локуса изучаемых генов.

Ключевые слова: первичный спонтанный пневмоторакс, альфа1-антитрипсин, матриксные металлопротеиназы, дисплазия соединительной ткани.

Поиск маркеров наследственной предрасположенности к развитию первичного спонтанного пневмоторакса (ПСП) давно привлекает внимание исследователей. Самые настойчивые и результативные работы связаны с наблюдением за контингентом больных с недостаточностью α_1 -антитрипсина (ААТ). Развитие семейных форм ранней первичной эмфиземы при дефиците ААТ было неоднократно подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях [1]. Однако в отношении буллезной эмфиземы и ПСП результаты исследований не столь однозначны. Попытки идентифицировать дефицитные аллели гена PI (PIZ и PIS) среди пациентов с буллезной эмфиземой также не внесли ясности в изучаемый вопрос. Данных о частоте встречаемости дефицитных аллелей гена PI при ПСП в доступной литературе крайне мало, и, как правило, это описания отдельных случаев [2].

Дефицит ААТ является наиболее изученным, но далеко не единственным генетически детерминиро-

ванным фактором, который потенциально участвует в развитии буллезной эмфиземы. В последнее время все большее значение придается исходному состоянию соединительной ткани легких. Ярким примером ассоциации между ПСП и патологией соединительной ткани является синдром Марфана, генетической основой которого являются мутации в генах фибриллина FBN1 и FBN2. Вероятность развития ПСП при синдроме Марфана составляет 5–10 %, и, согласно Гентским критериям, ПСП является малым диагностическим признаком этого синдрома [3]. Однако синдром Марфана – это наиболее изученный представитель огромной группы заболеваний, связанных с наследственными нарушениями соединительной ткани (ННСТ). На сегодняшний день идентифицировано > 250 моногенных синдромов, которые обусловлены мутациями примерно в 120 генах, кодирующих коллагеновые и неколлагеновые белки, ферменты биосинтеза и катаболизма волокон межклеточного матрикса, морфогенетичес-

кие белки соединительной ткани и т. д. Более того, суммарная частота моногенных ННСТ составляет лишь доли процента от ННСТ полигенно-мультифакториальной природы, объединенных термином "дисплазия соединительной ткани" (ДСТ) [4].

К сожалению, целенаправленная работа по поиску генов-кандидатов, ответственных за нарушения соединительной ткани и формирующих предрасположенность к ПСП, до настоящего времени не проводилась. В то же время известны гены-кандидаты предрасположенности к эмфиземе, в частности гены цитокинов, микросомальной эпоксигидролазы, глутатион-S-трансферазы и многие другие. Значимыми для исследования представляются гены металлопротеиназ (ММР) – семейства цинксодержащих белков, обладающих специфической протеолитической активностью по отношению к компонентам экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани. Эндогенными регуляторами ММР являются тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМР). Многочисленные исследования доказывают, что ММР1 (интерстициальная коллагеназа), ММР9 (желатиназа В), ММР12 (эластаза макрофагов) и некоторые другие протеиназы играют важную роль в развитии эмфиземы легких [5].

С целью выявления аллелей и генотипов, ассоциированных с риском развития буллезной эмфиземы и ПСП у пациентов с дисплазией соединительной ткани, была проанализирована частота полиморфизмов генов ААТ P1Z (Glu342Lys) и P1S (Glu264Val), а также генов ММР1 (1607insG), ММР9 (C-1562T), ММР12 (A-82G), ТИМР1 (C536T).

Материалы и методы

Молекулярно-генетическое исследование распределения аллельных вариантов 5 детерминант проводилось в лаборатории медицинской генетики ЦНИЛ ОмГМА. Были изучены образцы ДНК 148 пациентов с ПСП (132 мужчины и 16 женщин) в возрасте 18–30 лет, не имеющих семейного анамнеза ПСП. Диагностика ДСТ у пациентов основной группы проводилась согласно общепринятому алгоритму. Контрольную группу составили образцы ДНК 152 здоровых лиц без признаков ДСТ. Все они не состояли в родстве и были сопоставимы с пациентами основной группы по полу, возрасту и этнической принадлежности. ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с использованием реагента "ДНК-Экспресс-кровь" (ООО НПФ "Литех", Россия). С образцом выделенной ДНК параллельно проводили 2 реакции амплификации с 2 парами аллель-специфичных праймеров. Использовался набор реагентов для выявления полиморфизмов в геноме человека методом ПЦР "SNP-экспресс" (ООО НПФ "Литех", Россия). ПЦР проводили на амплификаторе "Терцик" ("ДНК-Технология", Россия) в стандартных условиях. Для анализа рестрикционных смесей применяли метод горизонтального электрофореза в 3%-м агарозном геле с бромистым этидием. Результаты анализировались с помощью видеосистемы для регистрации ге-

лей DNA Analyzer (ООО НПФ "Литех", Россия). Результаты анализа позволяли дать 3 типа заключений: нормальная гомозигота, гетерозигота, мутантная гомозигота.

В алгоритм обследования пациентов входило также количественное определение ААТ в сыворотке крови методом жидкофазной иммунопреципитации с нефелометрической конечной точкой определения (*Turbex, Orion Diagnostica*, Финляндия). Референтные величины концентрации ААТ в сыворотке крови находились в интервале 0,9–2,0 г / л.

Для описания количественных признаков использовали медиану (Me) и интерквартильный размах (LQ–HQ), различия между группами выявляли с помощью U-критерия Манна–Уитни. Распределение генотипов по исследованным полиморфным локусам проверяли на соответствие ожидаемому при равновесии Харди–Вайнберга с помощью точного теста Фишера. Для сравнения частот генотипов и аллелей между группами использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность. Сила ассоциаций генотипов и аллелей с заболеванием оценивалась в значениях показателя отношения шансов (ОШ), 95%-ный доверительный интервал (ДИ) рассчитывался по формуле Клоппера–Пирсона. Наличие ассоциации считалось достоверно установленным в случае, если нижняя граница 95%-ного ДИ была > 1. Критическое значение уровня значимости (p) принималось равным 5 %. Анализ данных проводился с использованием программы *Statistica 6.0*.

Результаты

Результаты определения сывороточной концентрации ААТ у больных ПСП представлены на рис. 1. При определении концентрации ААТ в сыворотке крови у 184 пациентов с ПСП нами не было получено данных, свидетельствующих о снижении концентрации ААТ в системном кровотоке (рис. 1). В ряде случаев концентрация ААТ превышала референтные значения лаборатории. Различия между группами не имели статистической значимости ($U = 122,0$; $p = 0,43$).

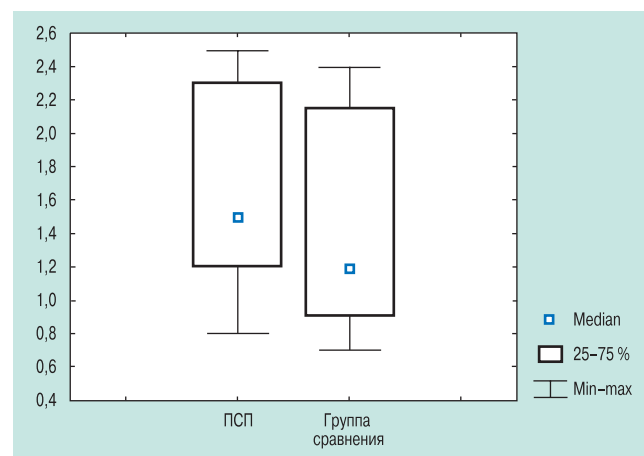


Рис. 1. Содержание ААТ в сыворотке крови у пациентов обследуемых групп

Частота генотипов всех исследуемых полиморфных локусов в исследуемых группах соответствовала ожидаемому результату при равновесии Харди–Вайнберга. Результаты анализа распределения частот генотипов и аллелей полиморфного локуса гена PIZ (Glu342Lys) и гена PIS (Glu264Val) представлены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, у пациентов с ПСП в обоих изучаемых полиморфных локусах гена PI в подавляющем большинстве случаев диагностировался генотип Glu / Glu, расценивающийся как нормальная гомозигота. Частота гетерозиготных генотипов составила 3,4 % для гена PIZ и 4,1 % для гена PIS. Ни в одном случае не было выявлено гомозигот по патологическим мутациям, приводящим к тяжелому дефициту ААТ. В целом частота аллеля Lys (Z-мутация) локуса Glu342Lys составила 1,7 %, частота аллеля Val (S-мутация) локуса Glu-264Val – 2,1 %. Частоты изучаемых аллелей и генотипов не имели статистически значимых различий по сравнению со здоровыми индивидами.

Результаты анализа полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ и их ингибитора приведены в табл. 2. Сравнительный анализ частот генотипов и аллелей изучаемых генов в группе пациентов с ПСП позволил выявить ряд ассоциаций.

Для гена MMP1 (-1607insG) установлено статистически значимое уменьшение частоты нормального гомозиготного генотипа G / G (12,2 % vs 33,6 % в контрольной группе; $\chi^2 = 18,185$; $p = 0,0005$), что ассоциировалось с более низким риском развития ПСП (ОШ – 0,27; 95%-ный ДИ – 0,14–0,51). Частота гетерозиготного генотипа G / GG между группами значимо не различалась, в то время как частота мутантного гомозиготного генотипа GG / GG была значительно выше в группе пациентов с ПСП (45,2 % vs 26,9 % в контрольной группе; $\chi^2 = 10,116$; $p = 0,0023$). Носительство аллеля GG достоверно чаще наблюдалось у пациентов с ПСП (66,7 % vs 46,7 % в контрольной группе; $\chi^2 = 23,227$; $p = 0,0005$) и ассоциировалось с 2-кратным увеличением риска возник-

новения заболевания (ОШ = 2,27; 95%-ный ДИ – 1,61–3,20).

Различия в частоте аллельных вариантов полиморфного локуса C-1562T гена MMP9 были установлены как для гомозиготного, так и для гетерозиготного генотипов. У пациентов с ПСП достоверно реже, чем в контрольной группе, встречался нормальный генотип C / C (57,4 % и 80,2 % соответственно; $\chi^2 = 17,221$; $p = 0,0006$), гетерозиготный генотип C / T являлся доминирующим и встречался при ПСП в 2 раза чаще (34,5 % vs 17,8 % в контрольной группе; $\chi^2 = 10,014$; $p = 0,0024$). Мутантный гомозиготный генотип T / T, хотя и был наиболее редким аллельным вариантом в обеих группах, у пациентов с ПСП обнаруживался в 4 раза чаще, чем в контрольной группе (8,1 % и 2,0 % соответственно; $\chi^2 = 4,719$; $p = 0,03$). Предрасположенность к ПСП ассоциировалась с носительством гетерозиготного генотипа C / T (ОШ – 2,43; 95%-ный ДИ – 1,37–4,31), гомозиготного генотипа T / T (ОШ – 4,38; 95%-ный ДИ – 1,12–20,00) и аллеля T (ОШ – 2,78; 95%-ный ДИ – 1,74–4,46).

Для полиморфного локуса A-82G гена MMP12 не было выявлено статистически значимых различий между группами. Нормальный гомозиготный генотип A / A являлся доминирующим как у пациентов с ПСП, так и в контрольной группе. Мутантный гомозиготный генотип G / G встречался не более чем в 7 % случаев в каждой группе.

При анализе аллельных вариантов гена TIMP1 (C536T) в обеих группах в большинстве случаев диагностировался нормальный гомозиготный генотип C / C. Частота гетерозиготного генотипа не превышала 5–6 %, мутантные гомозиготы не были выявлены ни в одном случае. Частоты изучаемых аллелей и генотипов у пациентов с ПСП не имели статистически значимых различий по сравнению со здоровыми индивидами.

Для генотипов и аллелей генов матриксных металлопротеиназ, имеющих значимые ассоциации с развитием ПСП, был проведен анализ их частоты

Таблица 1
Распределение частоты генотипов и аллелей полиморфных локусов гена PIZ (Glu342Lys) и гена PIS (Glu264Val) у пациентов с ПСП

Генотипы и аллели	Пациенты с ПСП (n = 148)		Контрольная группа (n = 152)		χ^2 , df = 1	p	ОШ (95%-ный ДИ)
	n	% (95%-ный ДИ)	n	% (95%-ный ДИ)			
PIZ (Glu-342Lys)							
Glu / Glu	143	96,6 (92,2–98,9)	148	97,4 (93,3–99,3)	0,0021	0,968	0,77 (0,17–3,39)
Glu / Lys	5	3,4 (1,1–7,7)	4	2,6 (0,7–6,6)			1,29 (0,29–5,86)
Lys / Lys	0	0	0	0			
Glu	291	98,3 (96,1–99,4)	300	98,7 (96,6–99,6)	0,0021	0,968	0,77 (0,17–3,36)
Lys	5	1,7 (0,5–3,9)	4	1,3 (0,3–3,3)			1,28 (0,29–5,76)
PIS (Glu-264Val)							
Glu / Glu	142	95,9 (91,3–98,5)	145	95,4 (90,7–98,1)	0,0005	1,0005	1,14 (0,33–3,94)
Glu / Val	6	4,1 (1,5–8,6)	7	4,6 (1,2–7,9)			0,87 (0,25–2,98)
Val / Val	0	0	0	0			
Glu	290	97,9 (95,6–99,2)	297	97,7 (95,3–99,0)	0,0005	1,0005	1,13 (0,34–3,87)
Val	6	2,1 (0,75–4,3)	7	2,3 (0,9–4,7)			0,87 (0,25–2,94)

Таблица 2

Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов MMP1 (1607insG), MMP9 (C-1562T), MMP12 (A-82G), TIMP1 (C536T) у пациентов с ПСП

Генотипы и аллели	Пациенты с ПСП (n = 148)		Контрольная группа (n = 152)		χ^2 , df = 1	p	ОШ (95%-ный ДИ)
	n	% (95%-ный ДИ)	n	% (95%-ный ДИ)			
MMP1 (-1607insG)							
G / G	18	12,2 (7,37–18,54)	51	33,6 (26,1–41,6)	18,185	0,0005	0,27 (0,14–0,51)
G / GG	63	42,6 (34,5 –50,9)	60	39,5 (31,6–47,7)	0,183	0,669	1,13 (0,69–1,84)
GG / GG	67	45,2 (37,1–53,6)	41	26,9 (20,1–34,8)	10,116	0,0023	2,23 (1,34–3,73)
G	99	33,3 (28,1–39,1)	162	53,3 (47,5–59,0)	23,227	0,0005	0,44 (0,31–0,62)
GG	197	66,7 (60,8–71,9)	142	46,7 (40,9–52,5)	23,227	0,0005	2,27 (1,61–3,20)
MMP9 (C-1562T)							
C / C	85	57,4 (49,1–65,5)	122	80,2 (73,0–86,3)	17,221	0,0006	0,33 (0,19–0,57)
C / T	51	34,5 (26,8–42,7)	27	17,8 (12,0–24,8)	10,014	0,0024	2,43 (1,37–4,31)
T / T	12	8,1 (4,3–13,7)	3	2 (0,4–5,6)	4,719	0,03	4,38 (1,12–20,0)
C	221	74,7 (69,3–79,5)	271	89,1 (85,1–92,4)	20,342	0,0005	0,35 (0,22–0,57)
T	75	25,3 (29,5–30,7)	33	10,9 (7,6–14,9)	20,342	0,0005	2,78 (1,74–4,46)
MMP12 (A-82G)							
A / A	95	64,1 (55,9–71,8)	109	71,7 (63,8–78,7)	1,619	0,203	0,70 (0,42–1,18)
A / G	42	28,4 (21,2–36,3)	32	21,1 (14,8–28,4)	1,780	0,181	1,48 (0,84–2,61)
G / G	11	7,5 (3,7–12,9)	11	7,2 (3,7–12,6)	0,0005	1,0005	1,02 (0,40–2,65)
A	232	78,3 (73,2–82,9)	250	82,2 (77,5–86,4)	1,180	0,278	1,27 (0,83–1,95)
G	64	21,7 (17,0–26,7)	54	17,8 (13,6–22,5)	1,180	0,278	0,78 (0,51–1,19)
TIMP1 (C536T)							
C / C	139	93,9 (88,7–97,1)	144	94,7 (89,8–97,7)	0,003	0,955	0,85 (0,29–2,50)
C / T	9	6,1 (2,8–11,2)	8	5,3 (2,3–10,1)	0,003	0,955	1,16 (0,39–3,42)
T / T	0	0	0	0			
C	287	96,9 (94,3–98,6)	296	97,3 (94,8–98,8)	0,003	0,956	0,86 (0,29–2,47)
T	9	3,0 (1,4–5,6)	8	2,6 (1,1–5,1)	0,003	0,956	1,16 (0,40–3,35)

в зависимости от наличия или отсутствия признаков ДСТ у пациентов с ПСП (рис. 2).

У пациентов с ДСТ было отмечено статистически значимое увеличение частоты генотипа GG / GG гена MMP1 (5,8 % vs 26,7 % у пациентов без ДСТ; $\chi^2 = 10,85$; $p = 0,0018$; ОШ – 3,68; 95%-ный ДИ – 1,5–8,7) и аллеля GG (74,3 % vs 48,9 %; $\chi^2 = 17,0$; $p = 0,0006$; ОШ – 3,01; 95%-ный ДИ – 1,7–5,2). Носительство аллеля G у пациентов с ДСТ встречалось в 2 раза реже, чем без ДСТ и ассоциировалось с низким риском развития СП (ОШ – 0,33; 95%-ный ДИ – 0,19–0,57).

Нормальный гомозиготный генотип C / C гена MMP9 был диагностирован у 73,3 % пациентов без ДСТ и только у 50,5 % пациентов с ДСТ ($\chi^2 = 5,78$; $p = 0,016$). В связи с тем, что мутантные гомозиготы T / T встречались в обеих группах в единичных случаях, для анализа они были объединены с гетерозиготами C / T. Частота аллеля T составила 29,6 % у пациентов с ДСТ и 15,6 % в группе без ДСТ ($\chi^2 = 14,9$; $p = 0,0007$) и ассоциировалась с риском развития ПСП (ОШ – 3,01; 95%-ный ДИ – 1,7–5,2). Статистически значимых различий между частотой аллельных вариантов у пациентов с ПСП, не имеющих

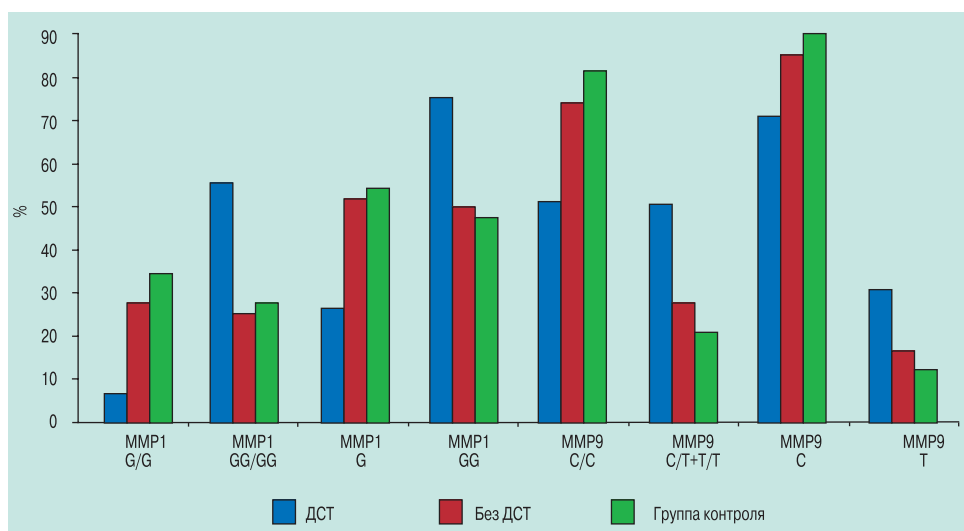


Рис. 2. Распределение частот генотипов и аллелей полиморфных локусов генов матриксных металлопротеиназ у пациентов с ПСП в зависимости от наличия признаков ДСТ

признаков ДСТ, и популяционной выборкой не было получено ни для одного полиморфного локуса изучаемых генов.

Обсуждение

В каталоге генов OMIM (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) как наиболее вероятные генетические причины ПСП (OMIM#173600) названы семейный спонтанный пневмоторакс, дефицит ААТ и наследственные заболевания соединительной ткани. В научной литературе имеются описания случаев развития пневмоторакса у 7–9 кровных родственников в нескольких поколениях. В ретроспективном исследовании *I. Abolnic et al.* семейный анамнез был выявлен у 33 из 289 пациентов с ПСП, однако не были исключены другие возможные генетические причины заболевания [6]. В 2007 г. *Y. Gunji* предположил, что семейный СП является частью клинического спектра синдрома *Birt–Hogg–Dube*, который помимо СП включает в себя также доброкачественное поражение волосяных фолликулов и повышенный риск развития новообразований почек и толстой кишки [7]. В дальнейшем гипотеза была подтверждена результатами молекулярно-генетических исследований, доказавших, что семейный СП развивается в результате неполной пенетрантности гена фолликулина *FLCN*, расположенного на коротком плече 17-й хромосомы [8]. К сожалению, поиск возможных мутаций в гене *FLCN* связан с техническими сложностями, поэтому диагностика синдрома не входила в задачи настоящего исследования, а семейный анамнез ПСП являлся критерием исключения.

Высокая вероятность возникновения буллезной эмфиземы у пациентов с дефицитом ААТ общеизвестна и неоднократно подтверждалась в научной практике. Иногда именно обследование пациентов по поводу СП служит поводом для выявления дефицита ААТ [9]. В то же время в ряде работ не удалось выявить значимого понижения концентрации ААТ у пациентов с ПСП ни в сыворотке крови, ни в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [10]. Нередко авторы обнаруживали не снижение, а повышение содержания ААТ, объясняя этот факт воспалительной реакцией плевры на введение дренажной трубки [11]. Полученные в настоящей работе данные подтверждают отсутствие изменений содержания ААТ в крови у пациентов с ПСП по сравнению с популяционной выборкой. Не удалось найти данных об эпидемиологии дефицита ААТ в популяции пациентов с буллезной эмфиземой или СП за исключением описания отдельных случаев. Результаты нашего исследования свидетельствуют, что в выборке из 148 пациентов с ПСП частота носительства дефицитных аллелей *PIZ* и *PIS* составила 1,7 % и 2,1 % соответственно и не имела статистически значимых различий с контрольной группой. Выявленная низкая частота носительства дефицитных аллелей гена *PI* не опровергает значения дисбаланса протеазы–антипротеазы в генезе буллезной эмфиземы. Необходимо продолжить исследование генов и генных сетей, участвующих в ре-

гуляции равновесия между протеолитическими ферментами и их ингибиторами.

Одним из наиболее перспективных направлений генетики эмфиземы является изучение матриксных металлопротеиназ — семейства цинк-содержащих протеолитических ферментов, обеспечивающих катаболизм компонентов межклеточного матрикса соединительной ткани. В экспериментальных условиях показано значение *MMP12* в формировании устойчивости к развитию эмфиземы у курильщиков [12]. Значению *MMP* и *TIMP* в развитии эмфиземы при ХОБЛ посвящено большое количество клинических исследований, авторы которых выявили ассоциации отдельных полиморфных локусов *MMP1*, *MMP9* и *MMP12* с тяжелыми формами заболевания [13–15]. Анализ полученных результатов показал, что носительство аллеля *GG* гена *MMP1* (–1607insG) и аллеля *T* гена *MMP9* (C–1562T) ассоциируется с повышенным риском развития СП. При изучении распределения частот генотипов и аллелей между пациентами со спонтанным пневмотораксом в подавляющем большинстве случаев носителями мутантных аллелей оказались индивиды с фенотипическими признаками ДСТ, в то время как характер распределения генотипов и аллелей у пациентов без ДСТ не отличался от популяционной выборки.

Исходя из той предпосылки, что в формировании фенотипа индивида с ДСТ принимает участие множество различных генов, можно предположить, что мутантные аллели полиморфных локусов *MMP* могут быть ответственны за повышение риска развития буллезной эмфиземы и СП у пациентов с ДСТ. Реализация этого риска зависит как от специфических особенностей генетических факторов, так и от факторов внешней среды. Возможно, что увеличение вероятности развития ПСП даже при небольшом стаже курения связано с резким увеличением активности эластазы макрофагов, интерстициальной коллагеназы или коллагеназы IV (желатиназы В) вследствие наличия неблагоприятных мутаций в локусах соответствующих генов.

Выявленные ассоциации между мутациями генов *MMP*, наличием признаков ДСТ и повышенным риском ПСП требуют дальнейшего изучения — прежде всего, проведения масштабных эпидемиологических исследований с целью определения взаимодействия аллельных вариантов со средовыми факторами. Понимание биологии развития заболевания может составить основу для создания новых подходов к профилактике и лечению буллезной эмфиземы и ПСП.

Заключение

1. В группе пациентов с ПСП не выявлено повышения концентрации ААТ в сыворотке крови. Частота носительства дефицитных аллелей *PIZ* и *PIS* составила 1,7 % и 2,1 % соответственно и не имела статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой.
2. Наличие в генотипе индивида аллеля *GG* и мутантного гомозиготного генотипа *GG / GG* гена

ММР1, а также аллеля Т, гетерозиготного генотипа С / Т и гомозиготного генотипа Т / Т гена ММР9 ассоциировалось с повышением риска развития ПСП.

3. При изучении распределения частот генотипов и аллелей носителями мутантных аллелей в подавляющем большинстве случаев оказались индивиды с фенотипическими признаками ДСТ.

Литература

1. Goopu B., Ekeowa U.I., Lomas D.A. Source Mechanisms of emphysema in alpha1-antitrypsin deficiency: molecular and cellular insights. *Eur. Respir. J.* 2009; 34 (2): 475–488.
2. Mostafavi S., Lieberman J. Intermediate alpha1-antitrypsin deficiency with apical lung bullae and spontaneous pneumothorax. Presence of a Z variant in an american black. *Chest* 1991; 99 (6): 1545–1546.
3. De Paep A., Devereux R.B., Deitz H.C. et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 62: 417–426.
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб; 2009.
5. Wallace A.M., Sandford A.J., English J.C. et al. Matrix metalloproteinase expression by human alveolar macrophages in relation to emphysema. *COPD* 2008; 5 (1): 13–23.
6. Abolnik I. Z., Lossos I. S., Zlotogora J., Brauer R. On the inheritance of primary spontaneous pneumothorax. *Am. J. Med. Genet.* 1991; 40: 155–158.
7. Gunji Y., Akiyoshi T., Sato T. et al. Mutations of the Birt-Hogg-Dube gene in patients with multiple lung cysts and recurrent pneumothorax. *J. Med. Genet.* 2007; 44: 588–593.
8. Painter J. N., Tapanainen H., Somer M. et al. A 4-bp deletion in the Birt-Hogg-Dube gene (FLCN) causes dominantly inherited spontaneous pneumothorax. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 76: 522–527.
9. Lin Y.C., Chiu W.K., Chang H. et al. Spontaneous pneumothorax in flight as first manifestation of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Aviat. Space Environ. Med.* 2008; 79 (7): 704–706.
10. Bense L., Lewander R., Eklund G. et al. Nonsmoking, non-alpha1-antitrypsin deficiency-induced emphysema in non-smokers with healed spontaneous pneumothorax, identified by computed tomography of the lungs. *Chest* 1993; 103 (2): 433–438.
11. Высоцкий А.Г. Состояние антипротеазной системы крови у больных с буллезной эмфиземой легких и спонтанным пневмотораксом. *Питания экспер. клин. мед.* 2004; 2 (8): 241–245.
12. Xu J., Xu F., Wang R. et al. Cigarette smoke-induced hypercapnic emphysema in C3H mice is associated with increases of macrophage metalloelastase and substance P in the lungs. *Exp. Lung Res.* 2007; 33 (5): 197–215.
13. Belvisi M.G., Bottomley K.M. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in the pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a therapeutic role for inhibitors of MMPs? *Inflamm. Res.* 2003; 52: 95–100.
14. Кoryтина Г.Ф., Ахмадишина Л.З., Ямбаева Д.Г. и др. Ассоциация полиморфных вариантов генов ферментов матричных металлопротеаз и антипротеаз с развитием и тяжестью течения хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология* 2008; 1: 33–38.
15. Atkinson J.J., Lutey B.A., Suzuki Y. et al. The role of matrix metalloproteinase-9 in cigarette smoke-induced emphysema. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183 (7): 876–884.

Информация об авторах

Вершинина Мария Вячеславовна – к. м. н., доцент кафедры внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России; тел. / факс: (3812) 23-67-00; e-mail: mver@yandex.ru
 Нечаева Галина Ивановна – д. м. н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России; тел. / факс: (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru
 Гринберг Лев Моисеевич – д. м. н., проф., зав. кафедрой патологической анатомии ГОУ ВПО "Уральская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России; тел. / факс: (343) 371-34-90; e-mail: lev_grin@mail.ru
 Говорова Светлана Евгеньевна – аспирант кафедры внутренних болезней и семейной медицины ГОУ ВПО "Омская государственная медицинская академия" Минздравсоцразвития России; тел. / факс: (3812) 23-67-00; e-mail: CTD2009@yandex.ru

Поступила 16.06.11
 © Коллектив авторов, 2012
 УДК 616.25-003.19-092